Bupensan 8 mg-Sublingualtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 8,64 mg Buprenorphinhydrochlorid entsprechend 8 mg Buprenorphin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 191,76 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Sublingualtablette

Bupensan 2 mg-Sublingualtabletten
Weiße, ovale, flache Tabletten mit abgeschrägten Seitenkanten.

Bupensan 4 mg-Sublingualtabletten
Weiße, ovale, flache Tabletten mit abgeschrägten Seitenkanten und einer Bruchrille auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Bupensan 8 mg-Sublingualtabletten
Weiße, ovale, flache Tabletten mit abgeschrägten Seitenkanten und einer Bruchrille auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Opioidabhängigkeit im Rahmen einer entsprechenden medizinischen Überwachung und umfassenden psychosozialen Betreuung. Die Behandlung mit Bupensan- Sublingualtabletten ist für Patienten ab 15 Jahren geeignet.
Der Suchtgiftverordnung in der jeweils gültigen Fassung sowie der Weiterbildungsverordnung ist (auch bei der Indikationsstellung) entsprechend Folge zu leisten. Die Behandlung darf nur von Ärzten durchgeführt werden, die eine entsprechende Betreuung von Drogenabhängigen sicherstellen können. Alle Risiken der Selbst- und Fremdgefährdung sind so weit wie möglich auszuschließen.
Vor Beginn der Einstellung auf Buprenorphin muss die Substanzabhängigkeit von Opioiden durch ein entsprechendes Ergebnis im Harntest verifiziert sein.
Bei kurzer Abhängigkeitsdauer sowie bei Personen unter 20 Jahren ist die Indikation zur Substitutionsbehandlung besonders sorgfältig zu stellen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Behandlungsbeginn sollte sich der behandelnde Arzt über die partiell agonistische Wirkung des Moleküls am µ-Rezeptor bewusst sein, wodurch ein Entzugssyndrom bei opioidabhängigen Patienten ausgelöst werden kann. Vor der Einleitung der Therapie sollten die Art der Opioidabhängigkeit (d.h. lang- oder kurzwirksames Opioid), der Zeitraum seit der letzten Opioidanwendung und der Grad der Opioidabhängigkeit berücksichtigt werden. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs sollte eine Einleitung mit Bupensan erst dann erfolgen, wenn objektive und eindeutige Anzeichen eines Entzugs vorliegen (z.B. kann eine Punktzahl, die eine leichte bis mäßige Entzugssymptomatik auf der validierten Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS) anzeigt, als Richtwert verwendet werden):

- Bei heroinabhängigen oder von kurzwirksamen Opioiden (i.v.-Konsum bzw. nicht- retardiertes orales Morphin) abhängigen Patienten sollte die erste Dosis Bupensan bei den ersten Anzeichen von Entzug, frühestens jedoch 6 Stunden nach der letzten Opioidanwendung verabreicht werden.
- Bei Patienten unter Methadon muss die Methadon-Dosis vor Beginn der Bupensan- Therapie auf maximal 50 mg/Tag reduziert werden. Bei Einleitung einer Bupensan- Therapie ist die lange Halbwertszeit von Methadon zu berücksichtigen. Die erste Dosis Bupensan sollte erst beim Auftreten von Entzugserscheinungen, frühestens jedoch 24 Stunden nachdem der Patient zuletzt Methadon eingenommen hat, verabreicht werden (bei hohen Methadon-Dosen kann eine längere Wartezeit notwendig sein). Bupensan kann bei methadonabhängigen Patienten das Auftreten von Entzugssymptomen beschleunigen. Das empfohlene Umstellungsverhältnis von Methadon auf Buprenorphin beträgt 5–6 : 1 und gilt vor allem für niedrigere Dosisbereiche bis ca. 60–80 mg Methadon. Darüber ist oft keine befriedigende Umstellung möglich, oder es sind sehr hohe Dosierungen erforderlich.
- Bei Umstellung von retardiertem Morphin auf Bupensan gilt das grobe Umstellungsverhältnis 25–30 : 1 (z.B. 600 mg Morphin entsprechen ungefähr 20 mg Buprenorphin) nach einer Wartezeit von mindestens 24 Stunden.

Dosierung
Die Buprenorphin-Dosis wird nach dem Bedarf des Patienten unter Berücksichtigung seiner Entzugssymptome eingestellt und muss an die individuelle Situation jedes Patienten und sein subjektives Empfinden angepasst werden.

Induktionstherapie
Als Initialdosis werden bis zu 4 mg als Einzeldosis verabreicht. Diese Dosis kann in Abhängigkeit vom individuellen Bedarf des Patienten (wenn notwendig auch mehrmals) wiederholt werden, so dass an Tag 1 eine Gesamtdosis von 4 bis 8 mg (wenn notwendig bis maximal 24 mg) erreicht wird. Die am zweiten Tag verabreichte Tagesdosis liegt meist deutlich unter der Dosis des ersten Tages (in der Regel nicht über

12 mg). Ab dem 3. Tag wird weiter auf die zu erwartende Erhaltungsdosis auf- oder abdosiert. Ziel der Behandlung ist eine Stabilisierung des Patienten an Tag 2 oder 3 mit einer Dosis, die Entzugssymptome minimiert und dafür sorgt, dass der Patient die Therapie beibehält. Dies ist im Allgemeinen bei einer täglichen Einzeldosis im Bereich von 12 bis 16 mg der Fall.

Dosiseinstellung und Erhaltungsdosis

Die Buprenorphin-Dosis muss für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Die Erhaltungsdosis ist je nach Patient unterschiedlich und sollte schrittweise gesteigert werden, bis die minimale wirksame Dosis gefunden wurde. Diese liegt in der Regel bei 12 bis 16 mg/Tag. Es wird empfohlen, eine Tagesmaximaldosis von 32 mg nicht zu überschreiten, die individuelle Dosis wird jedoch durch den Arzt festgelegt und richtet sich nach dem klinischen Status und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Nach erfolgter Dosiseinstellung ist die Gabe der doppelten Dosis jeden 2. Tag bzw. der dreifachen Dosis jeden 3. Tag möglich.

Anzeichen einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung

Eine Reduktion der Dosis von Buprenorphin wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Anzeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung zeigen, die durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet ist.

Buprenorphin-Entzug

Falls die verordnete Buprenorphin-Dosis zu niedrig ist, kann es während des 24-Stunden Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen (Kongestion der Nase, abdominale Symptome, Diarrhöe, Muskelschmerzen, Angstgefühle).

Dosisreduktion und Abbruch der Behandlung

Wenn eine zufriedenstellende Periode der Stabilisierung erreicht wurde, kann die Buprenorphin-Dosis mit Zustimmung des Patienten schrittweise auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden; in einigen günstigen Fällen kann die Behandlung beendet werden. Für ein langsames Ausschleichen stehen auch andere Buprenorphine zur Substitution mit Darreichungsformen geringeren Wirkstoffgehaltes zur Verfügung. Die Patienten sollten nach der gezielten Beendigung der Buprenorphin-Behandlung beobachtet werden, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Die rasche Reduzierung der Buprenorphin-Dosis kann zu Entzugserscheinungen führen und die Opioidtoleranz nimmt innerhalb kürzester Zeit ab. Hohe Opioiddosen werden nur dann vertragen, wenn diese über längere Zeit eingenommen werden. Der Patient muss deshalb über die Opioidtoleranz und die Gefahren eines Rückfalls inklusive tödlicher Überdosierung mit entsprechender Deutlichkeit aufgeklärt werden.

Bei Arztwechsel sollte die Dosis nur nach Rücksprache mit dem Arzt geändert werden, der vorher für die Behandlung verantwortlich war.

Besondere Patientengruppen Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren liegen keine Daten vor. Aufgrund unzureichender Daten sollten Jugendliche im Alter von 15 bis 18 Jahren sorgfältig überwacht werden.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Buprenorphin bei älteren Patienten über 65 Jahren liegen keine Daten vor. Gegebenenfalls ist zu berücksichtigen, dass Patienten im höheren Lebensalter und Patienten mit schlechtem körperlichen Allgemeinzustand empfindlicher auf Opioide reagieren können. Die Dosiseinstellung sollte dementsprechend mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Leberfunktionsstörung

Vor Einleitung der Therapie sollten die Leberfunktionswerte und der Virushepatitis-Status bestimmt werden. Bei Patienten mit positivem Virushepatitis-Befund, bei Patienten, die Begleitmedikationen erhalten (siehe Abschnitt 4.5), und/oder bei Patienten, bei denen eine Leberfunktionsstörung vorliegt, besteht das Risiko einer schnelleren Leberschädigung. Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin sind nicht bekannt. Da Buprenorphin extensiv in der Leber metabolisiert wird, ist der Plasmaspiegel bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung voraussichtlich höher.

Da die Pharmakokinetik von Buprenorphin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung verändert sein kann, werden bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörung niedrigere Initialdosen und eine vorsichtige Dosistitration empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Buprenorphin ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist in der Regel keine Änderung der Bupensan-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Die Verabreichung von Bupensan erfolgt sublingual. Die Tabletten müssen bis zur völligen Auflösung unter der Zunge belassen werden (5 bis 10 Minuten). Die Patienten dürfen nicht schlucken und keine

Speisen oder Getränke zu sich nehmen, bis sich die Tablette vollständig aufgelöst hat. Bupensan-Sublingualtabletten sind für die orale Anwendung nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.2).
Die Tabletten dürfen nicht aufgelöst und injiziert werden, da dies zu schweren Nebenwirkungen mit tödlichem Verlauf (Atemdepression, schwere Leberschäden) und zu schweren lokalen Reaktionen, manchmal septischer Art, führen kann.
Der Arzt muss den Patienten darauf hinweisen, dass die sublinguale Anwendung die einzig wirksame und sichere Verabreichungsart für dieses Arzneimittel ist und ihn mit entsprechender Deutlichkeit über mögliche Folgen eines Missbrauchs informieren (siehe Abschnitt 4.4).
Eine tägliche, kontrollierte Anwendung (z.B. in der Apotheke) gemäß Suchtgiftverordnung muss gewährleistet sein. Ausnahmen von dieser Vorgabe sind nur gemäß jeweils letztgültiger Fassung der Suchtgiftverordnung möglich.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem vereinbarten Behandlungsziel.
Der Ausgang der Behandlung hängt von der verschriebenen Dosis und auch von den kombinierten medizinischen, psychologischen, sozialen und unterweisenden Maßnahmen während der Überwachung des Patienten ab.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere respiratorische Insuffizienz, Atemdepression
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch und Missbrauch

Buprenorphin kann ähnlich wie andere legale oder illegale Opioide missbraucht oder nicht bestimmungsgemäß angewendet werden. Zu den Risiken des Missbrauchs oder des nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs zählen Überdosierung, Verbreitung von hämatogen übertragenen Virusinfektionen, Atemdepression und Leberschädigung. Eine missbräuchliche Verwendung von Buprenorphin durch Personen, denen das Arzneimittel nicht verordnet wurde, beinhaltet außerdem das Risiko neuer Drogenabhängiger, die Buprenorphin als Hauptdroge missbrauchen, wenn das Arzneimittel direkt vom betreffenden Patienten zum illegalen Gebrauch in Umlauf gebracht oder wenn es nicht ausreichend gegen Diebstahl gesichert wird.
Zur Minimierung dieser Risiken ist Folgendes zu berücksichtigen:

- Der Patient ist darüber aufzuklären, dass der Konsum von Alkohol, anderen zentral dämpfenden Substanzen oder Arzneimitteln (wie z.B. Benzodiazepinen oder Hypnotika) bzw. anderen Opioidanwendungen zum Tod durch ZNS Depression und/oder durch Atemstillstand führen kann.
- Während der Behandlung der Opioidabhängigkeit mit Buprenorphin sollte der verschreibende Arzt laufend die Einnahme des Patienten von sowohl verschriebenen als auch von illegalen ZNS-Depressiva kontrollieren, und regelmäßig Harnkontrollen (Harnabgabe unter Sicht) auf illegale Substanzen durchführen veranlassen; siehe hierzu auch die jeweils gültige Fassung der Suchtgiftverordnung. Der Patient sollte auf Einstichstellen untersucht werden.
- Bei hohen Tagesdosen ist eine besonders engmaschige Überwachung hinsichtlich somatischer und psychischer Beschwerden erforderlich.
- Insbesondere bei Anwendung höherer Tagesdosen ist zu bedenken, wie ein nicht- bestimmungsgemäßer Gebrauch auszuschließen ist (z.B. entsprechende Überwachung der Einnahme).
- Wird das Arzneimittel für die Anwendung zu Hause verordnet, hat der behandelnde Arzt sicherzustellen, dass die Risiken einer Gefährdung des Patienten bzw. einer Fremdgefährdung weitestgehend ausgeschlossen sind und der Patient das Arzneimittel entsprechend der Packungsbeilage anwendet.

Besondere Risiken bei Missbrauch

Eine suboptimale Behandlung mit Buprenorphin kann einen Arzneimittelmissbrauch durch den Patienten zur Folge haben, was zu Überdosierung oder Behandlungsabbruch führen kann. Ein Patient, der eine zu niedrige Dosis Buprenorphin erhält, könnte auf unkontrollierte Entzugssymptome weiterhin mit der Selbstbehandlung mit Opioiden, Alkohol oder sonstigen Sedativa/Hypnotika, insbesondere Benzodiazepinen, reagieren. Dieses Risiko kann auf ein Minimum reduziert werden, wenn dafür gesorgt ist, dass der Patient eine ausreichende Anfangsdosis erhält, die auf die klinische Wirkung abgestimmt wird.

Mögliche Folgen missbräuchlicher Injektion aufgelöster Tabletten

Die Sublingualtablette darf keinesfalls aufgelöst und parenteral verabreicht werden, da es durch rasche Gewebeanflutung mit hohen Wirkstoffkonzentrationen zu schweren Nebenwirkungen mit tödlichem Verlauf kommen kann.

- Tod durch Atemstillstand nach zu rascher Aufnahme des Wirkstoffes, Atemdepression
- Überempfindlichkeitsreaktion (periphere Blutdrucksenkung bis hin zum Kreislaufschock)
- Lokale Reaktion wie Thrombophlebitis, Abszess an der Einstichstelle
- Systemische Reaktionen wie Thromboembolien bis hin zu Lungenembolien; Bakteriämie inklusive

Sepsis und Endokarditis
– Hepatitis, akute Leberschäden

Atemdepression

Es wurden einige Todesfälle infolge von Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung von Buprenorphin mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5) oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Fachinformation angewandt wurde. Todesfälle wurden auch in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Buprenorphin und anderen zentral dämpfenden Mitteln, z.B. Alkohol und anderen Opioiden, berichtet. Bei Verabreichung von Buprenorphin an nicht opioidabhängige Personen, die keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden haben, kann eine möglicherweise tödliche Atemdepression auftreten.

Das Arzneimittel sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale oder respiratorischer Insuffizienz (z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Cor pulmonale, eingeschränkte Atemreserve, Hypoxie, Hyperkapnie, vorbestehende Atemdepression oder Kyphoskoliose (Verkrümmung der Wirbelsäule mit potentiell resultierender Atemnot)) mit Vorsicht eingesetzt werden.

Buprenorphin kann bei Kindern und nicht abhängigen Personen bei versehentlicher oder absichtlicher Einnahme zu einer schweren, möglicherweise tödlichen Atemdepression führen. Patienten müssen ermahnt werden, die Blisterpackung an einem sicheren Ort aufzubewahren, die Blisterpackung nie im Voraus zu öffnen, die Blisterpackung für Kinder und andere Haushaltsmitglieder unerreichbar aufzubewahren und dieses Arzneimittel nie vor Kindern einzunehmen. Bei versehentlicher Einnahme oder Verdacht auf Einnahme ist umgehend ein Notdienst zu verständigen.

Patienten mit den oben genannten physischen und/oder pharmakologischen Risikofaktoren sollten überwacht und eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

ZNS-Depression

Buprenorphin kann Schläfrigkeit verursachen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral dämpfenden Substanzen wie z.B. Benzodiazepinen, Tranquilizern, Sedativa und Schlafmitteln eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Abhängigkeit

Buprenorphin ist ein partieller μ (mu)-Opioidrezeptor-Agonist und die chronische Anwendung führt zu einer Abhängigkeit vom Opioid-Typ, allerdings auf einem niedrigeren Level als bei einer Substanz mit vollagonistischer Wirkung, wie z.B. Morphin.

Ein abruptes Absetzen der Behandlung wird nicht empfohlen, da es zu einem verzögert auftretenden Entzugssyndrom kommen kann.

Hepatitis und hepatische Ereignisse

In klinischen Studien und Nebenwirkungsberichten nach Markteinführung wurden bei opioidabhängigen Patienten Fälle von akuter Leberschädigung beschrieben. Das Spektrum der Leberfunktionsstörungen reicht von vorübergehenden asymptomatischen Anstiegen der Lebertransaminasen bis hin zu Berichten mit zytolytischer Hepatitis, Leberversagen, Lebernekrose, hepatorenalem Syndrom sowie hepatischer Enzephalopathie und Tod. In vielen Fällen könnten vorbestehende mitochondriale Störungen (genetische Erkrankung), Abweichungen der Leberenzymwerte, Virusinfektion wie z.B. Hepatitis B und chronische Hepatitis C, Alkoholmissbrauch, Anorexie, die gleichzeitige Anwendung anderer potenziell hepatotoxischer Arzneimittel oder ein fortwährender intravenöser Drogenmissbrauch eine ursächliche oder verstärkende Rolle gespielt haben.

Diese zugrunde liegenden Faktoren müssen vor Verordnung und während der Behandlung mit Bupensan berücksichtigt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis ist eine weitergehende biologische und ätiologische Evaluierung erforderlich. In Abhängigkeit vom Befund kann Bupensan vorsichtig abgesetzt werden, um Entzugssymptome und einen erneuten illegalen Drogenabusus zu vermeiden. Bei Fortführung der Therapie ist die Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

Auslösung eines Opioidentzugssyndroms

Zu Beginn der Buprenorphin-Behandlung ist das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin zu berücksichtigen Sublingual verabreichtes Buprenorphin kann bei opioidabhängigen Patienten zum beschleunigten Eintreten von Entzugssymptomen führen, insbesondere wenn es dem Patienten früher als 6 Stunden nach der letzten Anwendung von Heroin oder eines anderen kurzwirksamen Opioids oder früher als 24 Stunden nach der letzten Methadon-Dosis verabreicht wird. Patienten sollten in der Umstellungsphase von Methadon auf Buprenorphin genau beobachtet werden, da von Entzugssymptomen berichtet wurde. Zur Verhinderung eines beschleunigten Entzugs von kurz oder lang wirksamen Opioiden nach Einleitung der Behandlung sollte der Patient vor der Dosierungseinleitung objektive Anzeichen und Symptome eines leichten Entzugs haben (siehe Abschnitt 4.2).

Entzugssymptome können auch bei suboptimaler Dosierung auftreten.

Leberfunktionsstörung

Da Buprenorphin in der Leber verstoffwechselt wird, kann seine Wirkung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verstärkt bzw. verlängert werden. Da die Elimination über die Leber eine relativ große Rolle (~70%) bei der Gesamtclearance von Buprenorphin spielt, kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine niedrigere Anfangsdosis und eine vorsichtige Dosistitration erforderlich sein (siehe Ab-

schnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Die renale Ausscheidung spielt eine relativ geringe Rolle (~30%) für die Gesamtclearance von Buprenorphin. Daher ist im Allgemeinen keine Dosisanpassung auf Grund der Nierenfunktion erforderlich. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kommt es zu einer Anreicherung von Buprenorphin-Metaboliten. Bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht angezeigt (Cl_{Cr} <30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Allgemeine Warnhinweise für die Arzneimittelklasse der Opioide

Auch wenn es keine speziellen Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko bei Patienten unter Buprenorphin gibt, sind von einigen Opioiden unerwünschte Wirkungen bekannt. Daher ist bei Patienten mit folgenden Erkrankungen eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich:

- Orthostatische Hypotonie bei ambulant behandelten Patienten
- Kopfverletzungen, intrakraniale Läsionen, andere Zustände, die mit erhöhtem Hirndruck einhergehen können oder Krampfanfälle in der Krankengeschichte
- Opioid-induzierte Miose, Veränderungen des Bewusstseinszustands und Veränderungen der Schmerzwahrnehmung als Symptom einer Krankheit können die Patientenbeurteilung beeinträchtigen und die Diagnose oder den klinischen Verlauf einer Begleiterkrankung verschleiern.
- Myxödeme, Hypothyreoidismus oder Nebenniereninsuffizienz (z.B. Morbus Addison)
- Krampferkrankungen
- Hypotonie
- Prostatahypertrophie und Harnleiterstenose
- Gallenwegsstörungen, da Opioide nachweislich den Druck im Gallengang erhöhen
- Akute Baucherkrankung, wie z.B. Verstopfung
- Vorsicht bei älteren oder geschwächten Patienten

Methadon, Opioidanalgetika

Die analgetischen Eigenschaften anderer Opioide wie Methadon und Opioidanalgetika sind bei Patienten, die Buprenorphin zur Behandlung ihrer Opioidabhängigkeit erhalten, eingeschränkt. Es kann möglicherweise Schwierigkeiten bereiten, bei Patienten, die Buprenorphin erhalten und mit einem Opioid-Vollagonisten (wie z.B. Methadon und Opioidanalgetika) behandelt werden, eine ausreichende Analgesie zu erreichen. Umgekehrt sollte bei einer höher als gewöhnlichen Dosierung des Opioid-Vollagonisten (wie z.B. Methadon und Opioidanalgetika) eine potentielle Überdosierung in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn versucht wird, die partiell agonistischen Effekte von Buprenorphin zu überwinden, oder wenn der Buprenorphin-Plasmaspiegel sinkt. Bei Patienten, die gleichzeitig eine Opioid-Analgesie und eine Behandlung ihrer Opioidabhängigkeit benötigen, wird eine Behandlung durch multidisziplinäre Teams empfohlen, welche aus Spezialisten für die Schmerzbehandlung wie auch für die Behandlung von Opioidabhängigkeit bestehen (siehe auch „Auslösung eines Opioidentzugssyndroms“).

Monoaminooxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

Aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen, welche bei Substanzen der gleichen Substanzklasse wie Buprenorphin berichtet wurden, sollte die gleichzeitige Anwendung von Buprenorphin und MAO-Hemmern innerhalb der vorausgegangenen zwei Wochen vermieden werden.

CYP3A4-Inhibitoren

Da CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5) die Plasmakonzentration von Buprenorphin erhöhen können, sollte bei Patienten, die bereits eine Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren erhalten, die Dosis besonders sorgfältig titriert werden. Bei diesen Patienten kann eine geringere Dosis Buprenorphin ausreichend sein (siehe Abschnitt 4.5).

Dopinghinweis

Die Anwendung des Arzneimittels Bupensan kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination von Buprenorphin mit	***Mögliche Wechselwirkung und Empfehlung***
Benzodiazepinen	Gefahr einer lebensbedrohlichen Atemdepression; Dosisbeschränkungen sind daher notwendig und die Kombination muss bei Patienten mit Missbrauchsrisiko vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Überwachung ist im Hinblick auf den Beikonsum von Benzodiazepinen erforderlich!
Alkohol	Gefahr der Atemdepression und Sedierung; Kombination muss vermieden werden.

Zentral dämpfenden Substanzen wie Tranquilizer, Anästhetika, Hypnotika, Muskelrelaxantien, zentral wirksamen Antihypertensiva; anderen Opioid-Derivaten (Analgetika und Antitussiva), Antidepressiva, sedativen H_1-Rezeptor-Antagonisten, Barbituraten, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen	Je nach Dosis und Arzneimittel- Wechselwirkung kann eine zentral ausgelöste Atemdepression verstärkt werden: eine lebensgefährliche Atemdepression kann in Verbindung mit einigen Tranquilizern, Anästhetika, Hypnotika, Barbituraten oder Anxiolytika auftreten. Bei jeder der angeführten zentral dämpfenden Substanzen können sedierende Wirkungen auf das Zentralnervensystem verstärkt werden. Diese Kombinationen sollten vermieden werden oder nur unter entsprechender Überwachung erfolgen.
Methadon und Opioidanalgetika	Kompetitive Blockade des Rezeptors, daher Risiko eines Entzugssyndroms oder Überdosierung; Konsultation von Spezialisten für die Schmerzbehandlung und Spezialisten für die Behandlung der Opioidabhängigkeit wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Naltrexon	Naltrexon ist ein Opioidantagonist der die pharmakologischen Wirkungen von Buprenorphin blockieren kann. Bei opioidabhängigen Patienten, die derzeit mit Buprenorphin behandelt werden, kann der Antagonist Naltrexon zum plötzlichen Einsetzen anhaltender und starker Opioidentzugssymptome führen. Bei Patienten, die derzeit mit Naltrexon behandelt werden, können die beabsichtigten therapeutischen Wirkungen der Buprenorphingabe durch den Antagonisten Naltrexon blockiert werden.
CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Protease- Inhibitoren wie Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir oder Indinavir oder Azolantimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol; sowie Gestoden, Triacetyloleandomycin)	Anstieg der C_{max} und AUC Werte von Buprenorphin möglich; engmaschige Überwachung, da eine Dosisreduktion von Buprenorphin benötigt werden könnte.
CYP3A4-Induktoren (z.B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin)	Senkung der Buprenorphin- Plasmakonzentration möglich; engmaschige Überwachung, gegebenenfalls Anpassung der Buprenorphin- oder CYP3A4-Induktor- Dosis
Phenprocoumon	Es wurde Purpura beobachtet.
Monoaminooxidase-Hemmern	Anhand der Erfahrungen mit Morphin muss bei gleichzeitiger Anwendung von MAO- Hemmern mit Buprenorphin theoretisch mit lebensbedrohlichen Wechselwirkungen (Hirn-, Atem- und Kreislauffunktionsstörungen) im Sinn eines Serotoninsyndroms gerechnet werden. Die Kombination soll bis 2 Wochen nach Absetzen der MAO-Hemmer vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Substitutionsbehandlung von Schwangeren ist generell Spezialeinrichtungen vorbehalten. Die Suchtgiftverordnung ist zu beachten.

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt. Eine längerfristige Anwendung während der Schwangerschaft kann zur Gewöhnung und Abhängigkeit auch beim Kind sowie nach der Geburt zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen. Gegen Ende der Schwangerschaft kann Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Eine Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann zum Entzugssyndrom beim Neugeborenen führen (z.B. Hypertonie, neonataler Tremor, neonatale Agitation, Myoklonus oder Krämpfe). Das Syndrom tritt in der Regel verzögert um einige Stunden bis einige Tage nach der Geburt auf. Wegen der langen Halbwertszeit von Buprenophin sollte das ungeborene Kind gegen Ende der Schwangerschaft mehrere Tage lang überwacht werden, um dem Risiko einer Atemdepression oder eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen vorzubeugen.

Zudem sollte der Einsatz von Buprenorphin während der Schwangerschaft durch den Arzt sorgfältig überprüft werden. Buprenorphin sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus überwiegt. Dabei muss eine engmaschige Über-

wachung der Schwangeren und des Fetus durch den Arzt erfolgen.

Stillzeit

Da Buprenorphin und seine Metaboliten in die Muttermilch übertreten und klinische Daten fehlen, wird als Vorsichtsmaßnahme empfohlen, das Stillen während der Behandlung der Mutter zu vermeiden.

Fertilität

Vorhandene Daten zeigen keine Anhaltspunkte für eine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Opioide können einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Bei Beeinträchtigung des Wahrnehmungs- und Reaktionsvermögens sollte kein Fahrzeug gelenkt und es sollten auch keine gefährlichen Maschinen oder Werkzeuge bedient werden. Dies ist zu berücksichtigen am Beginn der Behandlung, bei jeder Dosisänderung oder bei Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen.

Wenn bei langfristig stabiler therapeutischer Dosierung keine Beeinträchtigung vorliegt, kann auf individueller Patientenbasis erneut abgeschätzt werden, ob vormals beeinträchtigte Patienten die Fahrtüchtigkeit wieder erlangt haben.

4.8 Nebenwirkungen

Das Auftreten von Nebenwirkungen hängt von der Toleranzschwelle des Patienten für Opiode ab, die bei opioidabhängigen Patienten höher als bei der übrigen Bevölkerung ist.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren solche, die mit Entzugssymptomen in Zusammenhang standen (z.B. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Hyperhydrose) und Schmerzen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ≥1/10
Häufig: ≥1/100, <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100
Selten: ≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten: <1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungsstudien sowie nach Inverkehrbringen beobachtet wurden:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Bronchitis, Infektion, Influenza, Pharyngitis, Rhinitis
Nicht bekannt: Endocarditis[1,2], Wundsepsis[1,2]

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Lymphadenopathie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock[1]

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Appetitverlust

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit
Häufig: Agitiertheit, Angstgefühl, Depression, Feindseligkeit, Nervosität, Paranoia, anormales Denken
Nicht bekannt: Halluzinationen[1], Abhängigkeit[1]

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Häufig: Schwindel, Hypertonie, Migräne, Parästhesien, Schläfrigkeit, Synkope, Tremor
Nicht bekannt: Sedierung[1,3], Stupor[1,3]

Augenerkrankungen

Häufig: Tränenflussstörung, Mydriasis

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Vertigo[1]

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Häufig: Vasodilatation
Nicht bekannt: Orthostatische Hypotonie[1]

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, Dyspnoe, Gähnen
Nicht bekannt: Bronchospasmen[1], Atemdepression[1]

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Diarrhöe, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Magen-Darm- Störungen, Blähungen, Zahnerkrankungen, Erbrechen

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Anstieg der Transaminasen[1], akute Hepatitis[1,2], zytolytische Hepatitis[1], Gelbsucht[1], hepatorenales Syndrom[1], hepatische Enzephalopathie[1], hepatische Nekrose[1]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Hyperhydrose

Häufig: Hautausschlag

Nicht bekannt: Urtikaria[1], Juckreiz[1], Angioödem[1]

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Muskelspasmen, Myalgie, Nackenschmerzen

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Nicht bekannt: Harnverhalt[1]

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt: Spontaner Abort[1]

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Dysmenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Entzugssyndrom, Schmerzen

Häufig: Asthenie, Brustschmerzen, Schüttelfrost, Unwohlsein, peripheres Ödem, Pyrexie

Nicht bekannt: Neonatales Entzugssyndrom[1], Erschöpfung[1,3], lokale Reaktionen[1,2]

[1] Berichte aus der Marktbeobachtung nach Inverkehrbringen sind in dieser Liste enthalten, wenn sie in mindestens 1% der Berichte von medizinischen Fachkräften gemeldet und als erwartet eingestuft wurden. Die Häufigkeit kann für die Ereignisse nach Inverkehrbringen nicht abgeschätzt werden.

[2] In Fällen von Drogenmissbrauch oder beabsichtigtem Fehlgebrauch wurden gelegentlich septische, lokale Reaktionen wie Cellulitis oder Abszess und potentiell ernsthafte akute Hepatitis, Pneumonie, Endokarditis und andere Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

[3] Buprenorphin kann zu verschiedenen Graden der Sedierung – von leichter Ermüdung bis Stupor – führen, insbesondere wenn es zusammen mit anderen zentral dämpfenden Substanzen (siehe Abschnitt 4.5) verabreicht wird.

Bestimmte Nebenwirkungen, die oben angeführt sind, wurden unter folgenden Umständen berichtet:

– Bei Patienten mit ausgeprägter Drogenabhängigkeit kann die initiale Gabe von Buprenorphin zu einem Arzneimittelentzugssyndrom führen, das dem für Naloxon beschriebenen Entzugssyndrom ähnlich ist, wenn es angewendet wird, bevor die agonistischen Wirkungen, die ein vor kurzem stattgefundener Opioidgebrauch oder - missbrauch ausgelöst hat, abgeklungen sind (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

– Ein neonatales Arzneimittelentzugssyndrom ist bei Neugeborenen berichtet worden, deren Mütter während der Schwangerschaft Buprenorphin erhalten hatten. Dieses Syndrom kann leichter und langwieriger sein als ein durch μ-Opioid-Vollagonisten bedingtes Entzugssyndrom. Die Art des Syndroms kann in Abhängigkeit von der Vorgeschichte des Drogenkonsums der Mutter variieren (siehe Abschnitt 4.6).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Das Risiko einer Überdosierung besteht sowohl bei Patienten mit Opioidabhängigkeit als auch bei Personen, die sich nicht in Behandlung befinden, aber durch Missbrauch oder versehentliche Exposition mit dem Arzneimittel in Berührung kommen. Bei nicht abhängigen Personen, die noch keine Toleranz gegenüber den Wirkungen von Opioiden entwickelt haben (insbesondere Kinder), können lebensbedrohliche Vergiftungen bei wesentlich niedrigeren Dosen auftreten als bei Patienten, die wegen Opioidabhängigkeit behandelt werden.

Symptome

Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne- Stokes-Atmung, Zyanose) in Folge einer Depression des Zentralnervensystems ist das primäre Symptom bei

Überdosierung, das eine Intervention erforderlich macht, da diese zum Atemstillstand und zum Tod führen könnte. Erste Anzeichen einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung sind durch Beschwerden wie ,,sich komisch fühlen“, schlechte Konzentrationsfähigkeit, extreme Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut, Bradykardie und Hypotonie, Übelkeit, Erbrechen und/oder Sprachstörungen gekennzeichnet. Massive Vergiftungen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung ist der kardiale und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Nach einer standardmäßigen Intensivversorgung sind die Symptome der Atemdepression zu behandeln. Offene Atemwege und unterstützende oder kontrollierte künstliche Beatmung müssen sichergestellt werden. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es zu keiner Aspiration des Erbrochenen kommt. Der Patient sollte in eine Einrichtung gebracht werden, die mit einer kompletten Apparatur zur Wiederbelebung ausgerüstet ist. Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (z.B. Naloxon) wird empfohlen. Dabei ist zu beachten, dass Opioid-Antagonisten wie Naloxon bei Buprenorphin-Intoxikationen weniger wirksam sind als bei Vergiftungen mit reinen Opioid-Agonisten (z.B. Methadon) und daher höher als üblich dosiert und eventuell mehrfach verabreicht werden müssen. Die Naloxon-Initialdosen können bis zu 2 mg betragen und alle 2 bis 3 Minuten wiederholt werden, bis ein ausreichendes Ansprechen erreicht wird, wobei eine Anfangsdosis von 10 mg nicht überschritten werden sollte. Infusionsraten sind dem Ansprechverhalten des Patienten gemäß anzupassen.

Zusätzlich ist bei der Behandlung der Überdosierungssymptome die lange Wirkdauer von Buprenorphin zu berücksichtigen. Naloxon wird rascher eliminiert als Buprenorphin, was zum Wiederauftreten von zuvor kontrollierten Symptomen einer Buprenorphin- Überdosierung führen kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Suchterkrankungen, Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit, Buprenorphin

ATC-Code: N07BC01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist mit Affinität zu den μ-und κ-Rezeptoren des Gehirns.

Pharmakodynamische Wirkungen, klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Seine Wirksamkeit bei der Behandlung von Opiodabhängigkeit wird seiner langsam reversiblen Bindung an den μ-Rezeptor zugeschrieben, die bei abhängigen Patienten den Drang nach der Droge über einen längeren Zeitraum vermindern dürfte.

Buprenorphin hat aufgrund seiner partiellen Opioid-agonistischen Eigenschaften eine hohe Sicherheitsbreite, seine dämpfende Wirkung, besonders auf Herz- und Atemfunktionen ist eingeschränkt. Bei Kombination mit Benzodiazepinen oder Missbrauch von Buprenorphin kann die Sicherheitsbreite reduziert sein.

Aufgrund seiner starken Rezeptoraffinität und der langsamen Dissoziation beträgt die Wirkdauer von Buprenorphin bis zu 72 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Applikation unterliegt Buprenorphin einem First-pass-Metabolismus mit N- Dealkylierung und Glukurokonjugation im Dünndarm und in der Leber. Diese Arzneiform ist daher für die orale Anwendung nicht geeignet.

Die absolute Bioverfügbarkeit nach sublingualer Verabreichung ist nicht genau bekannt, doch wird angenommen, dass sie zwischen 15% und 30% liegt. Spitzenplasmakonzentrationen werden 90 Minuten nach sublingualer Verabreichung erreicht, und das maximale Dosis- Konzentrations-Verhältnis liegt zwischen 2 mg und 16 mg und verhält sich linear.

Verteilung

Der Resorption von Buprenorphin folgt eine rasche Verteilungsphase mit einer Halbwertzeit von 2 bis 5 Stunden.

Biotransformation

Buprenorphin wird durch 14-N-Dealkylierung und Glukurokonjugation des Ausgangsmoleküls und dealkylierten Metaboliten metabolisiert. Klinische Daten belegen, dass CYP3A4 für die N-Dealkylierung von Buprenorphin zuständig ist.

N-Dealkyl-Buprenorphin ist ein μ-Agonist mit schwacher intrinsischer Aktivität.

Elimination

Die Elimination von Buprenorphin erfolgt bi- oder tri-exponential, mit einer langen terminalen Eliminationsphase von 20 bis 25 Stunden, einerseits aufgrund von Reabsorption von Buprenorphin nach Hydrolyse der Konjugate im Darm, andererseits wegen der hohen Lipophilie des Moleküls.

Buprenorphin wird im Wesentlichen (zu 70%) durch biliäre Exkretion des glukurokonjugierten Metaboliten fäkal, der Rest im Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizitätsstudien an vier Spezies (Nager und Nichtnager) mit vier verschiedenen Verabreichungsarten zeigten keine klinisch relevanten Ergebnisse. In einer oralen Studie an Hunden für die Dauer eines Jahres wurde bei sehr hohen Dosen (75 mg/kg) Lebertoxizität beobachtet.

Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funktionen und eine hohe peri- und postnatale Sterblichkeit der Neugeborenen nach Behandlung der Muttertiere während der Trächtigkeit bzw. der Laktation ergeben. Es liegen Hinweise vor, dass Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität einschließlich Teratogenität gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen. In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zum mutagenen Potential von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte. Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

Standardmäßige Serientests lieferten keinen Beweis für genotoxisches Potential.

Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit von Tumorarten zwischen Kontrolltieren und mit Buprenorphin behandelten Tieren.

In einer Studie mit pharmakologischen Dosen an Mäusen wurde jedoch eine Atrophie und Mineralisation der Hodentubuli bei den behandelten Tieren festgestellt.

Fortpflanzungsstudien mit Buprenorphin an Ratten zeigten keine Anhaltspunkte für eine Beeinträchtigung der Fertilität nach oralen Tagesdosen von bis zu 80 mg/kg/Tag (die geschätzte Exposition betrug ungefähr das 50-fache der für den Menschen empfohlenen sublingualen Tagesdosis von 16 mg, gemessen in mg/m^2) oder bis zu 5 mg/kg/Tag i.m. oder s.c. (die geschätzte Exposition war etwa drei Mal so hoch wie die für den Menschen empfohlene sublinguale Tagesdosis von 16 mg, gemessen in mg/m^2).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mannitol (E421)
Maisstärke
Povidon
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/PVC-Aluminium-Blisterpackungen und Alu-Alu-Blisterpackungen mit 7, 10, 28 und 30 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

G.L. Pharma GmbH
8502 Lannach

8. Zulassungsnummer

1–29846

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

19. November 2010

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Suchtgift, Abgabe nur auf Suchtgiftrezept, apothekenpflichtig.